FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1968

THÈSE

N° 423

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLÔME D'ÉTAT)

PAR

Jean-Paul HOULON
Né le 22 juin 1938 à Reims (Marne)

PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE

INTERET DANS LE TRAITEMENT DE L'ASTHME D'UNE MEDICATION SYMPATHOMIMETIQUE A EFFET PROLONGE ASSOCIANT : RACEPHEDRINE, THEOPHYLLINE et PHENOBARBITAL.

Président : M. LAROCHE, Professeur.

ÉDITIONS A.G.E.M.P. 40 RUE PASCAL PARIS

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1968

THÈSE

N°

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLÔME D'ÉTAT)

PAR

Jean-Paul HOULON
Né le 22 juin 1938 à Reims (Marne)

PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE

INTERET DANS LE TRAITEMENT DE L'ASTHME D'UNE MEDICATION SYMPATHOMIMETIQUE A EFFET PROLONGE ASSOCIANT : RACEPHEDRINE, THEOPHYLLINE et PHENOBARBITAL.

Président : M. LAROCHE, Professeur.

ÉDITIONS A.G.E.M.P. 40 RUE PASCAL PARIS

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

15/1/1967

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. Alajouanine (T.), Bénard (H.), Bernard (E.), Binet (L.), Bulliard (H.), Cathala (J.), Chabrol (E.), Chailley-Bert (P.), Cheymol (J.), Debré (R.), Fey (B.), Galliard (H.), Gaudart d'Allaines (F. de), Gennes (L. de), Giroud (A.), Hazard (R.), Heuyer (G.), Laroche (G.), Lavier (G.), Lelong (M.), Lévy (Mlle J.), Lévy-Solal (E.), Lian (C.), Marchal (G.), Mathieu (P.), Monod (R.), Moreau (R.), Moulonguet (P.), Pasteur Vallery-Radot, Petit-Dutaillis (D.), Piédelièvre (R.), Quénu (J.), Renard (G.), Senèque (J.), Strohl (A.), Tanon (L.), Verne (J.).

DOYEN . . . . . Georges BROUET.

1er ASSESSEUR . . . . . } Daniel BARGETON
2e ASSESSEUR . . . . . } Jean GOSSET

I. — PROFESSEURS

1° CHAIRES DE SCIENCES FONDAMENTALES

a) Professeurs titulaires :

	MM.
Anatomie	DELMAS (A.)
—	HUARD (P.)
Anatomie et cytologie pathologiques	DELARUE (J.)
Anesthésiologie	VOURC'H (G.)
Bactériologie et virologie	TOURNIER (P.)
Biochimie médicale	JAYLE (M.-F.)
—	POLONOVSKI (J.)
—	DESGREZ (P.)
Biologie appliquée à l'Education physique et aux Sports	MALMEJAC (J.)
Biologie médicale	FAUVERT (R.)
Biophysique médicale	BUGNARD (L.)
—	DOGNON (A.)
—	DJOURNO (A.)
Cancérologie expérimentale	MATHÉ (G.)
Chimie pathologique	SCHAPIRA (G.)
Génétique fondamentale	LEJEUNE (J.)
Histoire de la médecine et de la chirurgie	COURY (Ch.)
Histologie et Embryologie	TUCHMANN-DUPLESSIS (H.)
— —	COUJARD (R.)
Hygiène et médecine préventive	BOYER (J.)
Médecine du Travail	DESOILLE (H.)
Médecine légale, Droit médical et déontologie	DEROBERT (L.)
Microbiologie (Bactériologie et virologie)	FASQUELLE (R.)
Parasitologie	N...
Pathologie chirurgicale	LAURENCE (G.)
—	KUSS (R.)
—	VERNE (J.-M.)
Pathologie exotique	BRUMPT (L.-C.)
Pathologie expérimentale et comparée	MERKLEN (F.-P.)
Pathologie médicale	LAROCHE (Gi.)
—	BRICAIRE (H.)
—	PÉQUIGNOT (H.)
Pathologie respiratoire	TURIAF (J.)
Pathologie et thérapeutique générales	MAURICE (P.)
Pharmacologie	BOISSIER (J.-R.)
—	LECHAT (P.)
Physiologie	BARGETON (D.)
—	PARROT (J.)
Physiologie et pathologie obstétricales	LEPAGE (F.)
Radiologie médicale	DESGREZ (H.)

	MM.
Technique chirurgicale et Chirurgie expérimentale	N...
Thérapeutique	LAMOTTE (M.)
Thérapeutique appliquée	N...

b) Professeurs à titre personnel :

Anatomie	CABROL (Ch.)
Anatomie anthropologique	OLIVIER (G.)
Anatomie pathologique	NEZELOF (Ch.)
Bactériologie	BARBIER (P.)
Biochimie médicale	DREYFUS (J.-Cl.)
Biologie médicale	BOURLIÈRE (F.)
Parasitologie	LARIVIÈRE (M.)
Pathologie expérimentale	LOEPER (J.)
Physiologie	DEJOURS (P.) SCHERRER (J.)
Physique médicale	KELLERSHOHN (L.) GOUGEROT (L.) ROUCAYROL (J.-Cl.) TUBIANA (M.)
Radiologie médicale	FISCHGOLD (H.)

2° CHAIRES DE SCIENCES CLINIQUES

a) Professeurs titulaires :

		MM.
Clinique carcinologique		DENOIX P.
Clinique carcinologique chirurgicale (Necker)		REDON (H.)
Clinique cardiologique (Broussais)		SOULIÉ (P.)
— — (Boucicaut)		LENÈGRE (J.)
Cliniques chirurgicales	Beaujon	LORTAT-JACOB (J.-L.)
	—	BAUMANN (J.)
	Cochin	LEGER (L.)
	Hôtel-Dieu	PATEL (J.)
	Saint-Antoine	GOSSET (J.)
	Salpêtrière	SICARD (A.)
	Tenon	OLIVIER (Cl.)
Clinique chirurgicale orthopédique et traumatologique (Cochin)		MERLE d'AUBIGNÉ (R.)
— — — (Foch)		PADOVANI (P.)
— — — (Beaujon)		CAUCHOIX (J.)
Clinique de chirurgie infantile et orthopédique (Enfants-Malades)		FÈVRE (M.)
Clinique de chirurgie cardio-vasculaire (Broussais)		DUBOST (Ch.)
Clinique de chirurgie thoracique (Laennec)		MATHEY (J.)
Clinique dermatologique (Saint-Louis)		DUPERRAT (F.)
Clinique endocrinologique (Pitié)		DECOURT (J.)
Clinique de Génétique médicale (Enfants-Malades)		LAMY (M.)
Clinique chirurgicale et gynécologique (Broca)		HUGUIER (J.)
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques (Saint-Louis)		DEGOS (R.)
Clinique des maladies des enfants (Enfants-Malades)		TURPIN (R.)
Clinique des maladies infectieuses (Claude-Bernard)		MOLLARET (P.)
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale (Sainte-Anne)		DELAY (J.)
Clinique des maladies du sang (Broussais)		BERNARD (J.)
Clinique des maladies du système nerveux (Salpêtrière)		CASTAIGNE (P.)
Cliniques médicales	Bicêtre	DEPARIS (M.)
	Broussais	MILLIEZ (P.)
	Cochin	N...
	Hôtel-Dieu	BARIÉTY (M.)
	Pitié	DREYFUS (G.)
	Saint-Antoine	CONTE (M.)
	Saint-Antoine	KOURILSKY (R.)
	Saint-Antoine	BOUDIN (G.)

	MM.
Clinique d'hydrologie et de climatologie (Bichat)	DEBRAY (Ch.)
Clinique médicale infantile et pédiatrie sociale (Enfants-Malades)	MARIE (J.)
Clinique médicale propédeutique (Broussais)	JUSTIN-BESANÇON (L.)
Clinique médico-sociale du diabète sucré et des maladies métaboliques (Hôtel-Dieu)	DEROT (M.)
Clinique néphrologique (Necker)	HAMBURGER (J.)
Clinique de neuro-chirurgie (Pitié)	DAVID (M.)
Clinique neurologique (Salpêtrière)	GARCIN (R.)
Cliniques obstétricales — Baudelocque	LACOMME (M.)
Cliniques obstétricales — Saint-Antoine	MERGER (R.)
Clinique obstétricale et gynécologique (Port-Royal)	VARANGOT (J.)
Clinique ophtalmologique (Hôtel-Dieu)	OFFRET (G.)
— — (Cochin)	BREGEAT (P.)
Clinique oto-rhino-laryngologique (Lariboisière)	AUBRY (M.)
Clinique de pédiatrie (Trousseau)	MOZZICONACCI (P.)
Clinique de pédiatrie et de puériculture (Saint-Vincent-de-Paul)	THIEFFRY (S.)
Clinique de pneumo-phtisiologie (Laennec)	BROUET (G.)
Clinique de neuro-psychiatrie infantile (Salpêtrière)	MICHAUX (L.)
Clinique de rhumatologie médicale et sociale (Cochin)	COSTE (F.)
Clinique de rhumatologie (Lariboisière)	SÈZE (S. de)
Clinique stomatologique (Salpêtrière)	DECHAUME (M.)
Clinique thérapeutique chirurgicale (Vaugirard)	ROUX (M.)
Clinique thérapeutique médicale (Saint-Antoine)	LEMAIRE (A.)
Clinique toxicologique (F. Widal)	GAULTIER (M.)
Clinique traumatologique et orthopédique (R.-Poincaré)	JUDET (R.)
Clinique urologique (Cochin)	ABOULKER (P.)
— — (Necker)	COUVELAIRE (R.)
Hygiène et clinique de la première enfance (Trousseau)	LAPLANE (R.)
Séméiologie médicale (A. Chantin)	DOMART (A.)
— — (Lariboisière)	BOUVRAIN (Y.)
— — (Pitié)	RAMBERT (P.)
— — (Rothschild)	WOLFROMM (R.)
Séméiologie et clinique chirurgicales (Broussais)	POILLEUX (F.)

b) Professeurs à titre personnel :

Hématologie	ANDRÉ (R.) BOUSSER (J.)
Hydrologie et climatologie	GIBERTON (A.)
Maladies infectieuses	BASTIN (R.)
Médecine	AZERAD (E.) BOUR (H.) CAROLI (J.) DREYFUS (B.) GROSSIORD (A.) LAMBLING (A.) LAUNAY (Cl.) PAYET (M.) PERRAULT (M.) SIGUIER (F WORMS (R.)
Néphrologie	RICHET (G.)
Neuro-chirurgie	LE BEAU (J.)
Neurologie	LHERMITTE F.
Neuro-psychiatrie	PICHOT (P.)
Oto-Rhino-Laryngologie	MADURO (R.)
Pédiatrie	POLONOVSKI (Cl.) ROYER (P.)
Pneumo-Phtisiologie	KREIS (B.) MEYER (A.)
Rhumatologie	DELBARRE (F.)

II. — PROFESSEURS SANS CHAIRE

	MM
Anatomie pathologique	GOUYGOU (Ch.)
Bactériologie	CHRISTOL (D.)
Biochimie médicale	CARTIER (P.) GONNARD (P.) NORDMANN (J.)
Biologie médicale	HARTMANN (L.)
Chirurgie	CERBONNET (G.)
Hématologie	BILSKI-PASQUIER (G.)

	MM.
Maladies infectieuses	DUPONT (V.)
Neuro-psychiatrie	TARDIEU (G.)
Pédiatrie	ROSSIER (A.)
Physique médicale	COURSAGET (J.) GREMY (F.)
Physiologie	GIRARD (Fr.)
Stomatologie	CHAPUT (Mme A.)

III. — PROFESSEURS DÉTACHÉS DANS LES UNIVERSITÉS ÉTRANGÈRES

Bactériologie	HAUDUROY (P.) Pr. s. ch.
Pathologie chirurgicale	RUDLER (J.) Pr. s. ch.

IV. — PROFESSEURS ASSOCIÉS

Hormonologie	MORICARD (R.)
Statistique médicale et épidémiologique	SCHWARTZ (D.)

Secrétaire général de la Faculté	M. LENA (J.)
Conseiller administratif	Mlle CHAINTREUIL (G.)
Conservateur en Chef de la Bibliothèque Conservateur du Musée d'Histoire de la Médecine	M. le Docteur HAHN (A.)
Conservateurs	Mlles DUMAITRE (P.), LAURENT (H.), LE NOIR (G.)
Bibliothécaires	Mmes CONTET (J.), FORGET (F.), Mlles DUROZOY (M.-F.), ROBERGE (D.), Dr SCHILLER (J.)

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MES PARENTS.

A MA FEMME.

A MES ENFANTS.

A TOUS MES AMIS.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41554024_0024

A MONSIEUR LE PROFESSEUR C. LAROCHE.

Médecin des Hôpitaux de Paris.

Qui nous a fait le grand honneur d'accepter la présidence de cette thèse

En témoignage de notre reconnaissance et de notre profond respect.

A Monsieur le Professeur Jean-Marie DUBOIS de MONTREYNAUD

Médecin des Hôpitaux de Reims.

Qui a bien voulu nous inspirer le sujet de ce travail et nous aider dans sa réalisation.

Nous tenons à lui exprimer toute notre gratitude.

A Monsieur le Docteur G. BABOU.

Médecin-Chef du CENTRE DEPARTEMENTAL de PHTISIOLOGIE de CHALONS-sur-MARNE.

A Monsieur le Docteur R. JANVIER.

Ancien Interne des Hôpitaux de Paris.
Ancien Chef de Clinique à la FACULTE de MEDECINE de PARIS.
Chirurgien-Chef du CENTRE HOSPITALIER de CHALONS-sur-MARNE.

A Monsieur le Docteur C. LABRAM.

Ancien Médecin-Assistant des HOPITAUX de PARIS.
Ancien Chef de Clinique à la FACULTE de MEDECINE de PARIS.
Médecin-Chef du Service de Médecine Générale du CENTRE HOSPITALIER de CHALONS-sur-MARNE.

A Monsieur le Docteur P.J. LAGEY.

Médecin-Chef du Service de GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE du CENTRE HOSPITALIER de CHALONS-sur-MARNE.

Avec l'expression de notre profonde reconnaissance pour l'enseignement qu'ils nous ont donné.

A Madame D. FONDEVILLE.

Attachée de Recherche à l'I.N.S.E.R.M.

A Madame J. CHARREIRE.

Stagiaire de Recherche à l'I.N.S.E.R.M.

Leur aide au cours de ce travail nous fut très précieuse ; nous les en remercions vivement.

I - INTRODUCTION

A la base de la thérapeutique du spasme bronchique et de l'asthme, on trouve fréquemment l'emploi de médications sympathomimétiques.

Leur efficacité, souvent spectaculaire et immédiate, est cependant tempérée par leur brièveté d'action et par le danger, toujours latent, d'intoxication consécutif à l'abus du médicament ou à la répétition non contrôlée des prises.

Aussi les recherches des dernières années ont-elles visé à obtenir des médications à action prolongée et, si possible, sans effet secondaire ; ceci par choix judicieux du sympathomimétique, mais aussi par association à d'autres produits à effet modérateur et prolongateur.

C'est dans ce sens qu'a été expérimenté au Laboratoire de Physiopathologie respiratoire et dans le Service de Pneumophtisiologie de l'Hôpital de Reims (Professeur J.M. DUBOIS de MONTREYNAUD), un nouveau médicament broncho-dilatateur à effet prolongé : le S.611.3, présenté sous la forme de comprimés à délitement lent.

oOo

II - RAPPEL HISTORIQUE ET PHYSIOPATHOLOGIQUE

La découverte de l'adrénaline par VULPIAN en 1856, l'expérience de LOEWI (1922) permettant de qualifier cette substance d'intermédiaire chimique, et la mise en évidence par J.B. GRAESER et A.H. ROWE (19) en 1935 de son effet broncho-dilatateur chez l'asthmatique ont ouvert aussitôt la voie aux utilisations thérapeutiques et expérimentales.

Mais très vite, apparaissent les discordances : effets paradoxaux broncho-constricteurs, abolition ou inversion des effets (O.A.M. WYSS 1952 (42), J.C. WIDDICOMBE 1963 (40) et, sur le plan clinique, aggravation de la maladie, que l'on commence à mettre sur le compte d'une utilisation abusive ou répétée des drogues.

Déjà J. HAMBURGER, P. MILLIEZ et B.N. HALPERN remarquent en 1947 cette "intervention possible des sympathomimétiques absorbés ou injectés à des doses ou à une fréquence excessives dans les jours qui précèdent l'état du mal".

P. BLAMOUTIER et F. CLAUDE (7) soulignent en 1949 que la majorité des "asthmes mortels" sont des asthmes "drogués" et au deuxième Congrès International du Mont-Dore en 1950, J. HAMBURGER et J.M. DUBOIS de MONTREYNAUD (21) attirent encore une fois l'attention sur le danger que représentent ces médications.

Dès lors, l'influence néfaste de l'emploi d'adrénergiques à doses répétées paraît certaine, et ceci explique l'ostracisme jeté, tout au moins en France, sur ces thérapeutiques.

Il semble cependant que cet ostracisme ait été quelque peu exagéré puisque dans les pays allemands et anglo-saxons, les adrénergiques ont été et sont toujours préconisés dans le traitement de l'asthme et souvent avec succès.

En 1959, dans une communication à la Société Française d'Allergie, rapportant divers cas d'intoxication par emploi abusif des sympathomimétiques, J.M. DUBOIS de MONTREYNAUD (15) nuance ses conclusions et souligne "les possibilités considérables que donnent ces mêmes médications, correctement utilisées et, si possible, prescrites en association à des broncho-dilatateurs d'action prolongée".

Plus récemment, R. KOURILSKY et S. KOURILSKY (28), en 1965, A. GROSS et P. SADOUL (20), en 1966, tendent à rendre aux adrénergiques une place raisonnée dans la thérapeutique de l'asthme et soulignent en particulier l'intérêt de l'Orciprénaline.

Comment expliquer ces paradoxes ?

1 - On sait que le tonus bronchique résulte d'un équilibre entre l'action du pneumogastrique et de son médiateur, l'Acétylcholine, bronchoconstrictrice, et celle du sympathique et de son médiateur, la Sympathine, voisine de l'Adrénaline, broncho-dilatatrice.

Si, chez un sujet quelconque, on administre de l'Adrénaline, l'organisme réagit par une sécrétion d'Acétylcholine destinée à compenser l'action de la première. Or, l'Adrénaline a une action rapide mais elle s'élimine rapidement, tandis que l'Acétylcholine a une action plus lente et plus prolongée. Ceci n'a guère d'importance chez le sujet normal car le spasme provoqué par l'Acétylcholine est infra-clinique.

Quand on traite un état de spasme bronchique par une médication adrénergique, si le sujet n'est pas un insuffisant respiratoire, c'est-à-dire si la dyspnée est liée essentiellement à un spasme réversible, l'adrénergique a une action spectaculaire et le spasme secondaire, lié à l'Acétylcholine, est peu marqué. Si, par contre, le sujet est un insuffisant respiratoire, la dyspnée qui l'amène à consulter est en réalité mixte, car le spasme s'ajoute simplement à une insuffisance respiratoire. L'action de la médication adrénergique est limitée et le spasme lié à l'action secondaire de l'Acétylcholine peut avoir une traduction clinique qui conduit le sujet à réitérer l'emploi de la médication adrénergique. Cette dernière entraîne un nouvel état spasmodique et ainsi de suite ; finalement, l'évolution se fait vers l'état de mal asthmatique très sévère et même parfois vers la mort.

2 - Pour P. HARICHAUX, le processus est différent. Depuis les travaux d'AHIQUIST en 1948, l'attention a été attirée sur l'intérêt des alpha et bêta-récepteurs ; on peut rappeler certains points essentiels dont la connaissance est nécessaire pour comprendre les ambiguités des réponses broncho-motrices aux adrénergiques.

Le terme de récepteur adrénergique désignerait une structure, non encore histologiquement prouvée, mais que l'on suppose située dans les fibres lisses ou les cellules glandulaires (ou à leur voisinage), sensible à l'action de l'adrénaline et d'autres amines sympathomimétiques, et dont l'activation peut être bloquée par divers produits.

- Certains, alpha-récepteurs, existent dans toutes les espèces animales ; leur activation provoque, entre autres effets, une broncho-constriction (P. HARICHAUX et J. MOLINE 1964, P. MERSCH (29) 1966).

- Les bêta-récepteurs, diversement répandus, par contre, suivant les espèces animales et les organes, sont responsables, une fois activés, de la broncho-dilatation, sans compter les autres actions qui ne nous concernent pas ici.

L'Adrénaline, sympathomimétique "parfait", est l'exemple type de la médication agissant sur les deux sortes de récepteurs. A l'opposé, d'autres médications sympathomimétiques telles que l'Isoprénaline et l'Orciprénaline, possèdent essentiellement une action bêta, broncho-dilatatrice, mais ne sont cependant pas totalement dépourvues de tout effet alpha (P. MERSCH (29) 1966).

Le sens de la réponse obtenue dans un organe de constitution réceptrice mixte dépend donc de trois facteurs :

- du type et du degré de réactivité de la substance activatrice envers les deux types de récepteurs,
- de la prédominance numérique ou fonctionnelle de l'un ou l'autre type de récepteur,
- des caractéristiques fonctionnelles de l'organe en question.

En ce qui concerne le territoire bronchique, en plus de l'action primaire, de nature bêta, broncho-dilatatrice, on constate cliniquement et expérimentalement un effet secondaire broncho-constricteur, de nature alpha, imputable le plus souvent à la répétition des doses, mais parfois, comme le signalent J. BAUDOUIN et P. HARICHAUX (5), apparaissent d'emblée.

En définitive, tout se passe comme si, sous l'action d'un adrénergique, les bêta-récepteurs se saturaient plus vite que les alpha-récepteurs, laissant s'extérioriser l'action broncho-constrictrice néfaste de la médication par stimulation désormais unique des récepteurs alpha.

Tels sont les mécanismes que l'on doit avoir présents à l'esprit lorsqu'on administre une substance sympathomimétique.

Les quelques notions historiques et physiopathologiques que nous avons brièvement rapportées laissent supposer que les recherches pour obtenir une broncho-dilatation efficace sont multiples. Nous ne ferons pas l'inventaire des travaux publiés ou en cours ; nous nous limiterons à exposer les résultats de ceux auxquels nous avons participé.

Depuis une dizaine d'années, divers essais ont été effectués dans le Service de Pneumo-Phtisiologie de l'Hôpital de Reims sur l'association aux sympathomimétiques de médications permettant d'obtenir une action broncho-dilatatrice à la fois brillante et prolongée, et, de ce fait, non dangereuse. Le choix s'est porté sur la Théophylline, broncho-dilatateur à action musculaire de longue durée.

En 1959, dans une communication à la Société Française d'Allergie, J.M. DUBOIS de MONTREYNAUD proposait une association d'Ephédrine et de Théophylline.

Après avoir observé les ennuis provoqués par l'utilisation abusive d'une association d'Ephédrine et de Théophylline dans laquelle la proportion de Théophylline (100 milligrammes) lui paraissait insuffisante par rapport à la quantité d'Ephédrine (24 milligrammes), il a expérimenté une modification de l'association précédente, comportant une addition de Théophylline et a pu, pendant plusieurs années, apprécier les résultats de cette méthode.

Puis, nous avons eu connaissance des succès obtenus à l'étranger avec une médication éphédrinée dont l'effet prolongé était dû à un processus particulier de fabrication. Cette médication est administrée toutes les douze heures à raison d'un comprimé à un comprimé et demi par prise. L'action satisfaisante, immédiate et à distance, de ce produit a été vérifiée grâce à des radiographies prises en inspiration et en expiration, et à des films endobronchiques comparés au début de traitement et après quinze jours d'administration (Service de Pneumo-Phtisiologie de Reims).

Il nous a semblé que la proportion de sujets améliorés pouvait être augmentée. Nous rapportons les résultats d'une association médicamenteuse nouvelle dans laquelle l'Ephédrine lévogyre, employée précédemment, est remplacée par de l'Ephédrine racémique, à raison de 48 milligrammes pour 180 milligrammes de Théophylline par comprimé. Notre étude, portant sur cent cas, a duré dix-huit mois. Certains malades ont été revus successivement au bout de quinze jours, deux mois, six mois, un an, parfois davantage, après arrêt ou continuation du traitement. Les résultats ont été appréciés par l'examen clinique et la spirographie. Nous n'avons constaté aucun incident ni accident, seulement quelques intolérances qui ont cédé le plus souvent à la continuation du traitement. Mais par contre, nous avons observé un grand nombre de bons résultats.

oOo

III - PRESENTATION DU MEDICAMENT

La médication que nous avons utilisée, désignée par l'immatriculation : S. 611.3, est une association équilibrée de Chlorhydrate de Racéphédrine, Théophylline et de Phénobarbital, présentée sous forme de comprimés sécables composés de deux couches :

1 - Une couche à action immédiate (blanche) comprenant :

- Théophylline	90 mg.
- Racéphédrine (D.L. Phényl-Méthyl-Amino-Propanol) Chlorhydrate	16 mg.
- Phénobarbital	25 mg.

2 - Une couche à action prolongée (rose) contenant :

- Théophylline	90 mg.
- Racéphédrine Chlorhydrate	32 mg.

pour un comprimé.

L'intérêt de la médication réside dans cette deuxième couche, à délitement lent, qui contient les deux tiers de la Racéphédrine et la moitié de la Théophylline. Elle n'est attaquée qu'en milieu intestinal, libère progressivement les principes actifs pendant une durée d'environ cinq heures, ce qui, joint à la durée d'action propre des constituants, assure une continuité de l'effet thérapeutique pendant douze heures environ.

- La Racéphédrine est, à doses égales, deux fois moins active que l'Ephédrine ; elle présente moins d'effets secondaires sur le Système Nerveux Central ; sa tolérance gastrique est meilleure et sa double action, broncho-dilatatrice et vaso-constrictrice, favorise le drainage du mucus.

- La Théophylline, par son effet relaxant sur les muscles bronchiques, entraîne une broncho-dilatation de longue durée et une augmentation simultanée de la capacité pulmonaire.

- Le Phénobarbital minimise l'effet stimulant de la Racéphédrine sur le Système Nerveux Central tout en ne nuisant pas à son action broncho-dilatatrice et réduit, d'autre part, l'appréhension de l'asthmatique à l'égard des crises par diminution de l'excitabilité générale.

La posologie moyenne est la suivante :

- Un comprimé, matin et soir, à douze heures d'intervalle pour l'adulte, la dose pouvant, si nécessaire, être portée à 2 comprimés toutes les douze heures.

oOo

IV - CONDITIONS D'EXPERIMENTATION

Notre expérimentation a porté sur les malades de la consultation de Pneumo-Phtisiologie de l'Hôpital de Reims. De nombreux malades viennent consulter pour de l'asthme, alors qu'ils présentent en réalité des crises dyspnéiques paroxystiques. Les examens, très complets, que nous avons pratiqués systématiquement, nous ont permis de distinguer trois sortes d'asthme : l'asthme allergique commun, l'asthme infectieux ou bronchitique, l'asthme par hyper-sensibilité retardée, le plus souvent bactérien. Aux malades de ces trois catégories, nous avons ajouté ceux qui présentent des crises dyspnéiques paroxystiques liées à une insuffisance respiratoire.

En cas d'association de divers syndromes, pour éviter d'envisager des catégories supplémentaires, nous n'avons tenu compte que du syndrome dominant.

Faisant abstraction des observations incomplètes, ou d'interprétation douteuse, nous n'avons retenu que celles concernant des malades justiciables du traitement par la médication sympathomimétique, dans l'ordre où ils se sont présentés.

Pour pouvoir suivre l'action du S.611.3 chez nos malades, nous avons soigneusement noté le caractère spasmodique et la fréquence des crises, de telle façon qu'après un délai d'observation, même court, il soit possible d'apprécier l'existence ou non d'une amélioration subjective.

Pour avoir un deuxième élément d'appréciation, objectif cette fois nous avons noté s'il existait un état spasmodique décelable à la spirographie.

Dans un certain nombre de cas, nous nous sommes efforcés de prescrire le S.611.3 à l'exclusion de toute autre thérapeutique, et nous distinguerons ces cas dans l'interprétation de nos résultats.

Mais chez d'autres malades, il fallait avant tout assurer la guérison de l'asthme, si bien qu'il était opportun d'associer au S.611.3 les médications en cours, généralement inefficaces jusque là (et c'était la riason de la venue du malade). Une synergie médicamenteuse pouvait être souhaitée. Nous avons négligé dans notre étude l'association de médications symptômatiques à action mineure pour ne retenir que l'association de médications corticoïdes. Nous avons essayé d'en supprimer l'administration ou, la main forcée, d'en admettre des doses minimes ; ces diverses éventualités sont envisagées dans notre travail.

L'action d'une médication sympathomimétique peut être jugée en quelques heures. Dans le cas qui nous concerne, celui d'un médicament dont l'effet dure douze heures, il suffirait de quelques jours d'observation pour apprécier un résultat, bon ou mauvais. Nous avons cependant décidé d'effectuer un contrôle au bout d'une période de quinze jours.

Mais on dit couramment qu'en matière de traitement de l'asthme n'importe quelle thérapeutique donne 30 % de bons résultats (certains disent 60 %), et l'on avance même parfois l'hypothèse suivant laquelle les "placebo" auraient la même action.

Nous n'avons pas ici administré de "placebo" ; nous disposions en effet d'un moyen objectif de contrôle de l'efficacité du traitement, et avions envisagé de suivre nos malades pendant plusieurs mois. C'est ainsi que nous avons décidé de revoir le maximum de sujets après deux mois de traitement, et même si possible après six mois ou un an. Il est cependant difficile, en consultation hospitalière, de revoir après une longue période des malades habitant loin, surtout s'ils vont mieux ; aussi, il était à prévoir que le nombre de sujets contrôlés à long terme s'amenuiserait.

Il nous paraît nécessaire de développer les éléments concernant les divers types d'asthme retrouvés chez nos malades. Nous en reprenons ici les différentes caractéristiques soulignées dans un travail récent (J.M. DUBOIS de MONTREYNAUD, J. MOREAU-HOTTIN, S. KOCHMAN, D. FONDEVILLE et J. CHARREIRE 1968). (43).

- L'Asthme Allergique survient chez un sujet jeune, présentant dans ses antécédents du coryza spasmodique allergique commun, souvent pollinique, plus rarement à la poussière de maison ou aux plumes.

Les crises sont généralement déclenchées par le contact avec un allergène, asthme pollinique du mois de mai, asthme aux plumes du coucher ou à la poussière de ménage, asthme aux squames de cheval, aux poils de chat, de chien, de lapin, asthme à la farine du boulanger.

La crise de dyspnée paroxystique s'accompagne constamment de toux ou d'expectoration séro-muqueuse banale. Spontanément, elle dure quelques heures ; elle cède à l'administration de sympathomimétiques et se répète dans les mêmes circonstances. Entre les crises, le sujet respire librement.

Le diagnostic est orienté par les tests cutanés, mais il est important d'établir la correspondance entre ces tests et la clinique. La meilleure façon, objective, est de procéder à des aérosols tests. Le sujet peut en effet se laisser entraîner par une imagination un peu trop grande et, de bonne foi, décrire des circonstances de déclenchement des crises telles qu'on leur attribuerait à tort une cause allergique, à première vue authentique. Nous exigeons une D.L.Pn. (Dose Liminaire de Pneumallergène) basse : inférieure à 450 microgrammes.

A certains de ces asthmes s'associe un asthme infectieux : nous avons, au cours de notre travail, rangé de tels asthmes mixtes avec les asthmes allergiques.

- L'Asthme Infectieux ou bronchitique survient dès la naissance mais peut apparaître tout au long de la vie.

Les antécédents sont variables, essentiellement constitués d'infections bronchiques à répétition.

Les crises surviennent au cours ou au décours d'une bronchite, et s'accompagnent d'expectoration muco-purulente ; elles se répètent à l'occasion de ces manifestations bronchitiques, durent plus longtemps que les crises d'asthme liées à une allergie commune, réalisant parfois un état de mal asthmatique.

- L'Asthme par hypersensibilité retardée, représenté souvent par l'Asthme Bactérien, survient rarement avant 17 ou 18 ans ; on l'observe le plus souvent après 25 ans.

C'est dans les antécédents de tels malades que l'on retrouve l'eczéma atopique et l'urticaire alimentaire, rapportés trop souvent à l'asthme allergique commun ; de même l'allergie à l'aspirine, à l'iode, et des urticaires d'origine,

apparemment au moins, médicamenteuse. On peut aussi noter la présence d'infections chroniques des voies aériennes, de coryza spasmodique récidivant, de rhinite chronique, de polypose nasale. Cette dernière, avec la sensibilisation à l'aspirine et l'asthme, réalise une triade sur laquelle ont insisté B.N. HALPERN et J.M. DUBOIS de MONTREYNAUD. L'existence d'un dermographisme mérite d'être signalée.

Les crises surviennent selon un rythme très variable, souvent en fin d'après-midi, favorisées par le brouillard, le vent, la fumée, les odeurs fortes. Elles sont souvent de courte durée et se répètent apparemment sans raison. Elles peuvent aussi se prolonger et réaliser des états de mal asthmatique, pas toujours intenses, mais tenaces.

L'asthme bactérien est lié à une allergie retardée, tissulaire. Grâce aux tests cutanés dont on exige une réaction retardée, locale et focale, et par différentes méthodes (Immuno-électrophorèse), Test de Transformation Lymphoblastique), on peut déceler une hypersensibilité à la candidine, à certaines moisissures atmosphériques, aux déchets aviaires, aux streptocoques, protéus, et colibacille, à certains médicaments enfin : pénicilline, aspirine, et iode.

Ces asthmes par hypersensibilité retardée peuvent s'associer aux asthmes infectieux ou bronchitiques de la catégorie précédente. Mais le pronostic est dominé par l'hypersensibilité retardée ; nous avons, en conséquence, classé les cas d'association parmi les asthmes bactériens.

- Nous faisons un quatrième chapitre, de l'Insuffisance Respiratoire ; elle entraîne en effet des crises dyspnéiques à caractère asthmatiforme et, après quelques essais, nous avons constaté que de telles crises étaient justiciables d'un traitement par le S.611.3. L'insuffisance respiratoire se manifeste le plus souvent après 50 ans, parfois dès l'adolescence, exceptionnellement dans l'enfance. On peut retrouver dans les antécédents des épisodes dyspnéiques aigus ou subaigus qui, même lorsque les crises n'apparaissent qu'à l'âge adulte, peuvent dater de la première enfance.

Les crises surviennent souvent après l'effort, mais celui-ci peut être minime ou passer inaperçu. Elles peuvent aussi apparaître au cours de la digestion. Elles cèdent spontanément après quelques minutes de repos, et sous l'action de la théophylline.

On a remarqué d'autre part que la grande insuffisance respiratoire associée aux différents asthmes pouvait favoriser les cas d'intoxication adrénergique. La constatation chez un malade d'une importance insuffisance respiratoire, sans être pour nous une contre-indication à l'administration du S.611.3, nous a incité à être très attentif en début de traitement. Nous avons particulièrement surveillé sur la courbe spirographique les variations de la durée expiratoire totale (D.E.T.).

L'insuffisance respiratoire peut être liée à diverses causes : l'emphysème, la fibrose, les troubles de perméabilité bronchique ou alvéolo-capillaire. Sa permanence peut constituer une difficulté dans l'appréciation de l'amélioration des sujets sous l'influence du médicament que l'on veut étudier.

C'est dire la nécessité d'un interrogatoire très approfondi et des examens spirographiques, deux critères très importants destinés à aider le clinicien à apprécier l'état de son malade.

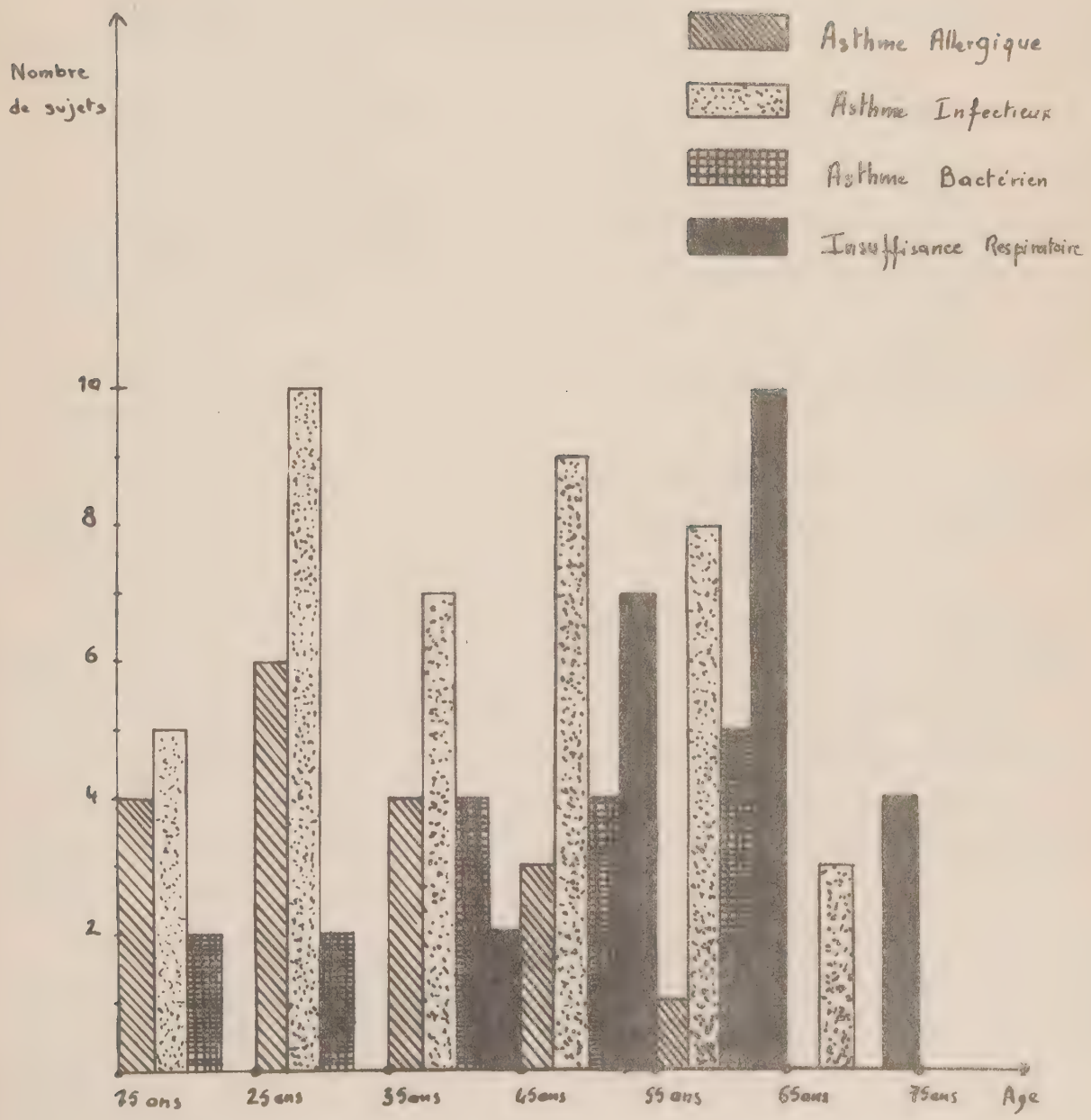
En référence à ce travail sur les différents types d'asthme, nous avons réparti les divers sujets qui constituaient notre échantillonnage suivant l'âge et la manifestation dyspnéique en cause (cf. diagramme page 13 bis).

Ce tableau nous permet de constater que, dans le cadre de notre étude, la majorité des sujets présentant des asthmes allergiques ont moins de 40 moins.

Les asthmes infectieux se retrouvent dans notre échantillonnage à peu près à tous les âges, avec maximum de cas se situant entre 25 et 35 ans.

La fréquence des asthmes bactériens augmente avec l'âge. Et la plupart des sujets présentant essentiellement une insuffisance respiratoire ont plus de 55 ans.

oOo


Asthme Allergique
Asthme Infectieux
Asthme Bactérien
Insuffisance Respiratoire
Nombre de sujets
10
8
6
4
2
15 ans
25 ans
35 ans
45 ans
55 ans
65 ans
75 ans
Age

V - RESULTATS

Les résultats de notre étude ont été envisagés au cours de trois périodes successives, ainsi que nous l'avons annoncé.

Après 15 jours, nous avons revu nos 100 malades en totalité.

Après deux mois, nous avons pu en revoir encore une grande partie 59.

Et nous avons eu la chance d'en contrôler à nouveau une quantité non négligeable (28) après six mois ; dans cette catégorie ont été notés des résultats concernant des sujets revus pendant un an et plus.

Nous étudierons nos résultats au cours de chaque période, et selon les types d'asthme.

Nous avons apprécié ces résultats en distinguant deux séries : l'administration du S. 611.3 seul (ou en association à des médications mineures), et la prescription du S. 611.3 en association à la corticothérapie.

Dans la première série (S.611.3 seul) nous avons admis comme succès les améliorations fonctionnelles et spirographiques et aussi les seules améliorations fonctionnelles si la spirographie de départ était normale. Nous avons compté comme succès discutables les cas où l'amélioration fonctionnelle existait isolément, sans modification de la spirographie ; nous les avons distingués des précédents par acquit de conscience. Nous avons considéré comme échec l'absence d'amélioration.

Dans la seconde série (association à la corticothérapie), nous avons admis comme succès les améliorations fonctionnelles et spirographiques dans lesquelles les doses de corticoïdes ont pu être diminuées ou, tout au moins, être maintenues inchangées. (On ne peut nier que dans ces derniers cas, le S.611.3 ait apporté une amélioration).

Nous avons considéré comme succès discutable, tout comme dans la première série, les améliorations fonctionnelles isolées, que les doses de corticoïdes soient restées les mêmes ou qu'elles aient pu être abaissées.

Par contre, nous classons parmi les échecs, les autres cas, même si l'absence d'amélioration est liée à une baisse des corticoïdes, ainsi que les améliorations obtenues au prix d'une augmentation de ces derniers.

A - RESULTATS par PERIODE d'OBSERVATION -

Première période : 100 malades ont été revus au bout de 15 jours.

a - Doses administrées -

Le S.611.3 a été administré à raison de :

- $\frac{1}{2}$ comprimé matin et soir, soit un comprimé par jour ..... 4 sujets
- 1 comprimé matin et soir, soit 2 comprimés par jour ..... 82 sujets
- 1 $\frac{1}{2}$ comprimé matin et soir, soit 3 comprimés par jour ... 7 sujets
- 2 comprimés matin et soir, soit 4 comprimés par jour .... 7 sujets

Le S.611.3 a été associé aux corticoïdes chez 29 sujets car nous avons continué la corticothérapie prescrite antérieurement. Cette association fait l'objet d'une étude détaillée.

b - Tolérance -

Nous n'avons pas observé d'intolérance franche. 15 sujets ont cependant présenté des troubles divers : sensation de brûlures gastriques, palpitations, céphalées, crampes des membres inférieurs qui ont souvent cédé spontanément malgré la continuation du traitement.

5 d'entre eux qui avaient mal supporté la dose initiale de 4 comprimés par jour, ont ensuite bien toléré la posologie de 2 comprimés par jour et ont pu poursuivre le traitement.

c - Enoncé des résultats -

Nous envisageons successivement les trois types d'asthme et les crises de dyspnée paroxystique dues à une insuffisance respiratoire. Nous distinguons les traitements par S.611.3 seul et par S.611.3 associé aux corticoïdes.

- Asthme allergique : 18 sujets.

- S.611.3 seul ..... 11 sujets
- Amélioration fonctionnelle et spirographique 8
- amélioration fonctionnelle seule car spirographie ..... initiale normale 1
- amélioration fonctionnelle seule (succès discutable) 1
- échec 1

- S.611.3 en association aux corticoïdes ..... 7 sujets

Chez ces sujets nous avons pu baisser les corticoïdes.

- amélioration fonctionnelle et spirographique 5
- amélioration fonctionnelle seule (succès discutable) 2

Résultats : 14 succès complets
3 succès discutables
1 échec.

- Asthme infectieux ou bronchitique : 42 sujets.

- S.611.3 seul ..... 29 sujets
- amélioration fonctionnelle et spirographique 18
- amélioration fonctionnelle seule car spirographie initiale normale 3
- amélioration fonctionnelle seule (succès discutable) 5
- échec 3

- S.611.3 en association aux corticoïdes ..... 13 sujets

a - avec baisse des corticoïdes ..... 9 sujets
- amélioration fonctionnelle et spirographique 8
- amélioration fonctionnelle seule (succès discutable) 1

b - Avec les mêmes doses de corticoïdes : ..... 4 sujets
- amélioration fonctionnelle seule (succès discutable) 2
- échec 2

Résultats : 29 succès complets
8 succès discutables
5 échecs.

- Asthme par hypersensibilité retardée : 17 sujets
- S.611.3 seul ..... 10 sujets
- amélioration fonctionnelle et spirographique 2
- amélioration fonctionnelle car spirographie de départ normale ... 1
- amélioration fonctionnelle seule (succès discutable) 2
- échec 5

- S.611.3 en association aux corticoïdes : 7 sujets

a - Avec baisse des corticoïdes ..... 3 sujets
- amélioration fonctionnelle et spirographique 2
- échec 1

b - Avec les mêmes doses de corticoïdes ..... 4 sujets
- amélioration fonctionnelle et spirographique 2
- échec 2

- Résultats : 7 succès complets
2 succès discutables
8 échecs.

- Insuffisances respiratoires : 23 sujets

- S.611.3 seul ..... 21 sujets
- amélioration fonctionnelle et spirographique 10
- amélioration fonctionnelle seule (succès discutable) 6
- échec 5

- S.611.3 en association aux corticoïdes ..... 2 sujets

Chez ces deux sujets les corticoïdes ont du être maintenus aux mêmes doses.

- amélioration fonctionnelle seule (succès discutable) 1
- échec 1

- Résultats : 10 succès
7 succès discutables
6 échecs.

Au total, sur 100 cas :

Succès 60
Succès discutables 20
Echecs 20

Deuxième période : 59 malades ont été revus au bout de deux mois.

a - Doses administrées -

Le S.611.3 a été administré à raison de :

- ½ comprimé par jour ..... 1 sujet
- ½ comprimé matin et soir, soit 1 comprimé par jour ..... 2 sujets
- 1 comprimé le matin et ½ le soir, soit 1 ½ comprimé par jour 2 sujets
- 1 comprimé matin et soir, soit 2 comprimés par jour ..... 43 sujets
- 1 comprimé le matin et 1 ½ le soir, soit 2 comprimés et demi par jour ..... 3 sujets
- 1 ½ comprimé matin et soir, soit 3 comprimés par jour ..... 6 sujets
- 2 comprimés le matin et 1 le soir, soit 3 comprimés par jour ..... 1 sujet
- 2 comprimés matin et soir, soit 4 comprimés par jour ..... 1 sujet

b - Tolérance : bonne

c - Enoncé des résultats -

- Asthme allergique : 13 sujets

- S.611.3 seul ..... 7 sujets

- amélioration fonctionnelle et spirographique 4
- amélioration fonctionnelle seule car spirographie initiale normale 1
- amélioration fonctionnelle seule (succès discutable) 2

- S.611.3 en association aux corticoïdes : 6 sujets

Chez ces sujets, nous avons baissé les corticoïdes

- amélioration fonctionnelle et spirographique 4
- amélioration fonctionnelle seule (succès discutable) 1
- échec 1

- Résultats : 9 succès
  3 succès discutables
  1 échec

- Asthme infectieux ou bronchitique : 24 sujets

- S.611.3 seul ..... 9 sujets

- amélioration fonctionnelle et spirographique 7
- amélioration fonctionnelle seule (succès discutable) 2

- S.611.3 en association aux corticoïdes ..... 15 sujets

a - Avec baisse des corticoïdes : 10 sujets

- amélioration fonctionnelle et spirographique 9
- amélioration fonctionnelle seule (succès discutable) 1

b - Avec les mêmes doses de corticoïdes : 1 sujet

- amélioration fonctionnelle seule (succès discutable) 1

c - instauration d'un traitement corticoïde nécessaire dans la deuxième période : 4 sujets

- échec 4

- Résultats : 16 succès
  4 succès discutables
  4 échecs

- Asthme par hypersensibilité retardée : 8 sujets

- S.611.3 seul ..... 4 sujets

- amélioration fonctionnelle et spirographique 3
- amélioration fonctionnelle seule (succès discutable) 1

- S.611.3 en association aux corticoïdes : 4 sujets

a - Avec baisse des corticoïdes : 3 sujets

- amélioration fonctionnelle et spirographique 2
- amélioration fonctionnelle seule (succès discutable) 1

b - Avec les mêmes doses de corticoïdes : 1 sujet

- amélioration fonctionnelle et spirographique 1

- Résultats : 6 succès
  2 succès discutables

- Insuffisance respiratoire : 14 sujets.
- S.611.3 seul : ..... 12 sujets
- amélioration fonctionnelle et spirographique 8
- amélioration fonctionnelle seule (succès discutable) 3
- échec 1

- S.611.3 en association aux corticoïdes ...2 sujets

a - avec baisse des corticoïdes (8 à 0 mg.): 1 sujet
- amélioration fonctionnelle et spirographique 1

b - Avec les mêmes doses de corticoïdes (5 mg.) 1 sujet
- amélioration fonctionnelle seule (succès discutable) 1

- Résultats : 9 succès
  4 succès discutables
  1 échec

Au total, sur 59 cas :

Succès 40
Succès discutables ... 13
Echecs 6

Troisième période : 28 malades ont été revus au bout de 6 mois et plus.

a - Doses administrées -

Le S.611.3 a été administré à raison de :

- ½ comprimé matin et soir, soit 1 comprimé par jour ..... 4 sujets
- 1 comprimé matin et soir, soit 2 comprimés par jour ..... 20 sujets
- 1 ½ comprimé le matin et ½ le soir, soit 2 comprimés par jour ..... 2 sujets
- 1 comprimé le matin et 1 ½ comprimé le soir, soit 2 ½ comprimés par jour ..... 2 sujets

b - Tolérance : bonne

c - Enoncé des résultats :

- Asthme allergique : 5 sujets
- S.611.3 seul ..... 2 sujets
- amélioration fonctionnelle et spirographique ..... 2 sujets

- S.611.3 en association aux corticoïdes : 3 sujets

Chez ces sujets, nous avons pu baisser les corticoïdes et même les arrêter chez deux d'entre eux.

- Amélioration fonctionnelle et spirographique ..... 3 sujets

  - Résultats : 5 succès.

- Asthme infectieux ou bronchitique : 11 sujets
- S.611.3 seul ..... 4 sujets
- amélioration fonctionnelle et spirographique 4
- S.611.3. en association aux corticoïdes : 7 sujets

Chez ces sujets, nous avons pu baisser les corticoïdes

- amélioration fonctionnelle et spirographique 5
- amélioration fonctionnelle seule (succès discutable) 2

  - Résultats : 9 succès
    2 succès discutables.

- Asthme bactérien : 4 sujets
- S.611.3 seul ..... 2 sujets
- amélioration fonctionnelle et spirographique 1
- amélioration fonctionnelle seule (succès discutable) 1
- S.611.3 en association aux corticoïdes : 2 sujets

Chez ces sujets, nous avons pu baisser les corticoïdes

- amélioration fonctionnelle et spirographique 2

  - Résultats : 3 succès
    1 succès discutable.

- Insuffisance respiratoire : 8 sujets
- S.611.3 seul ..... 7 sujets
- amélioration fonctionnelle et spirographique 6
- amélioration fonctionnelle seule (succès discutable) 1
- S.611.3. en association aux corticoïdes : 1 sujet

Chez ce sujet, les corticoïdes ont dû être maintenus aux mêmes doses

- amélioration fonctionnelle seule (succès discutable) 1

  - résultats : 6 succès
    2 succès discutables chez de grands insuffisants respiratoires.

Au total, sur 28 cas :

Succès 23

Succès discutables 5

Commentaires -

1 - Pendant la première période d'administration (15 jours) nous avons observé chez 100 sujets, 80 succès groupant 60 succès complets et 20 succès que nous avons qualifié de discutables, et 20 échecs.

	SUCCES						Total succès	ECHECS			Totaux Echecs
	Succès			Succès discutables							
	S6113 seul	S6113 +cort. ↘	S6113 cort. -	S6113 seul	S6113 + cort. ↘	S6113 cort. -		S6113 seul	S6113 +cort. ↘	S6113 cort. -	
A - Allergique	9	5		1	2		17	1			1
A - Infectieux	21	8		5	1	2	17	3		2	5
A - Bactérien 17 cas	5	2	2	2			9	5	1	2	8
Insuffisance respiratoire	10			6		1	17	5		1	6
100 sujets	43	15	2	14	3	3	80	14	1	5	20

2 - Au bout de deux mois, nous avons encore pu contrôler 59 sujets. Parmi les malades qui n'entrent plus dans cette étude, figurent :

- Ceux chez qui le S.611.3 avait donné de bons résultats mais qui n'ont pas poursuivi parce que leur état était satisfaisant et que le relais était pris par d'autres méthodes, par exemple un traitement de désensibilisation.

- Ceux qui n'ont pas été revus à la consultation, le plus souvent à cause de l'éloignement de leur domicile.

- Ceux qui, peu nombreux, avaient été améliorés mais qui toléraient mal le médicament,

- ceux qui, n'étant pas améliorés, ont cessé le traitement et que nous avons traité autrement.

Nous avons observé sur 59 cas, 53 succès et 6 échecs :

	SUCCES						Total des succès	ECHECS				Total des échecs
	Succès			Succès discut								
	S6113 seul	S6113 +cort ↘	S6113 +cort -	S6113 seul	S6113 +cort ↘	S6113 +cort -		S6113 seul	S6113 +cort ↘	S6113 +cort -	S6113 +cort ↗	
A - Allergique 13 sujets	5	4		2	1		12		1			1
A - Infectieux 24 sujets	7	9		2	1	1	20				4	4
A - Bactérien 8 sujets	3	2	1	1	1		8					
Insuffisance respiratoire 14 sujets	8	1		3	1		13	1				1
59 sujets	23	16	1	8	4	1	53	1	1	1	4	6

Remarquons que :

- Chez deux sujets, l'amélioration constatée au bout de 15 jours ne s'est pas maintenue pendant la deuxième période.

- Chez 5 sujets, la médication avait été un échec pendant les 15 premiers jours, mais la poursuite du traitement a entraîné une amélioration complète au bout de deux mois.

3 - Nous avons pu contrôler 28 sujets au bout de 6 mois et davantage. Nous avons alors observé 28 succès.

	SUCCES						Total des succès	ECHECS				Total des Echecs
	Succès			Succès discutables								
	S6113 seul	S6113 +cort ↘	S6113 +cort -	S6113 seul	S6113 +cort ↘	S6113 +cort -		S6113 seul	S6113 +cort ↘	S6113 cort -	S6113	
A - Allergique	2	3					5					
A - Infectieux	4	5			2		11					
A - Bactérien	1	2		1			4					
Insuffisance respiratoire	6			1		1	8					
28 sujets	13	10		2	2	1	28					

Il ne nous a pas paru anormal de ne plus rencontrer d'échecs, les sujets non améliorés s'étant éliminés d'eux-mêmes. Cela n'exclut pas qu'un certain nombre de sujets non contrôlés et précédemment améliorés aient continué à bénéficier du succès thérapeutique.

Parmi ces 28 malades, nous avons eu l'occasion d'en revoir 8 au bout d'un an, dont l'état général était satisfaisant alors qu'ils continuaient la médication.

Une remarque s'impose vis-à-vis de la tolérance de la médication et aussi de son innocuité : aucun malade n'a jamais présenté de manifestations d'ordre général, aucun n'est jamais apparu sous l'aspect d'un "drogué", tableau rencontré chez les sujets utilisant inconsidérément d'autres sympathomimétiques.

B - RESULTATS SELON LES TYPES D'ASTHME -

Il nous a paru intéressant d'analyser les résultats selon les types d'asthme. Pour avoir une idée claire des résultats, il était nécessaire de ne pas revenir sur des détails déjà exposés dans le chapitre précédent.

D'une façon peut-être un peu arbitraire, nous avons compté les succès constatés sans tenir compte des périodes de contrôle : en effet, nous avons voulu classer parmi les succès les sujets non améliorés pendant les quinze premiers jours ou d'autres traités par les corticoïdes, dont les doses ont pu être réduites, et classer parmi les échecs les sujets dont l'amélioration initiale n'aurait pas été maintenue par la suite on ne l'aurait été qu'en prenant des corticoïdes.

Il nous a paru nécessaire de distinguer les sujets traités par le S.611.3 seul, de ceux traités par le S.611.3 associé aux corticoïdes.

Au terme de cette étude, nous essaierons de dégager les indications du S.611.3 selon les types d'asthme.

A - Asthme allergique : 18 sujets

S.611.3 seul : 11 sujets

Résultat : 10 succès dont 2 discutables

1 échec.

S.611.3 en association à un traitement corticoïde pré-existant : 7 sujets

Tous les sujets sont améliorés fonctionnellement et spirographiquement.

- 5 sujets ont pu baisser la corticothérapie en passant de doses variant de 24 mg. à 12 mg. à des doses voisines de 4 mg.

- 2 sujets ont pu arrêter la corticothérapie après 6 mois de traitement.

Résultat : 7 succès.

B - Asthme infectieux : 42 sujets

S.611.3 seul : 25 sujets

Résultat : 23 succès dont 3 discutables

2 échecs, tous deux au cours de la première période de contrôle.

S.611.3 en association aux corticoïdes : 17 sujets

- 8 sujets chez lesquels les doses de corticoïdes variaient de 30 à 16 mg., les abaissent à une dose moyenne de 8 mg. et présentent une amélioration à la fois fonctionnelle et spirographique.

- 2 sujets arrêtent avec succès la corticothérapie après deux mois de traitement.

- 3 sujets par contre n'ont pas supporté la diminution des corticoïdes malgré l'adjonction du S.611.3.

- 4 sujets, enfin, ont dû ajouter la corticothérapie à doses moyennes ou faibles au S.611.3 administré seul dans un premier temps.

Résultat : 10 succès
7 échecs

C - Asthme par hypersensibilité retardée : 17 sujets

S.611.3 seul : 10 sujets

Résultat : 6 succès dont 2 discutables
4 échecs.

S.611.3 en association aux corticoïdes : 7 sujets

- 5 sujets ont pu diminuer la corticothérapie, les doses initiales de 24 à 12 mg. passant en fin d'observation à 6 mg. en moyenne.

- Aucun sujet n'a pu être sevré de corticoïdes,

- 1 sujet a continué la corticothérapie à faible dose sans amélioration franche.

Résultats : 6 succès dont 1 discutable,
1 échec.

D - Insuffisance respiratoire : 23 sujets

S.611.3 seul : 21 sujets

Résultat : 16 succès dont 5 discutables
5 échecs.

S.611.3 en association aux corticoïdes : 2 sujets

Dans ces deux cas, la corticothérapie était associée à faible dose, 8 mg. et 5 mg.

- 1 sujet a pu arrêter la corticothérapie après deux mois de traitement.

- 1 sujet a continué la corticothérapie à 5 mg., et a été amélioré au point de vue fonctionnel mais non spirographique ; cela n'est pas étonnant étant donné l'importance de l'insuffisance respiratoire de ce malade.

Résultats : 2 succès dont 1 discutable.

oOo

ANALYSE DE CES RESULTATS -

1 - Action du S.611.3 seul -

Le S.611.3 a été prescrit seul chez 67 des 100 malades ayant participé à l'étude, soit en première indication, soit en remplacement d'un traitement n'ayant pas donné jusqu'alors satisfaction, soit enfin en association à un traitement nécessaire mais insuffisant.

Ces 67 sujets ont pris régulièrement la médication pendant 15 jours, 2 mois ou 6 mois, et même un an pour quelques-uns. A la fin de la période d'observation, les résultats sont les suivants :

- 55 succès
- 12 échecs.

Aussi, le nombre important de succès nous incite-t-il à prescrire une telle médication à effet prolongé lorsqu'un sujet présente des manifestations dyspnéiques paroxystiques. Il faut, bien sûr, surveiller très attentivement le sujet en contrôlant fréquemment son état clinique et sa fonction spirographique. On devra aussi insister auprès du malade sur la nécessité de suivre attentivement les prescriptions et sur l'importance de la régularité des prises.

Dans ces conditions, le S.611.3 permettra d'éviter l'abus de sympathomimétiques, risquant de conduire à une intoxication grave.

2 - Association du S.611.3 aux corticoïdes -

Parmi nos 100 sujets, 33 ont, au cours du traitement, poursuivi ou associé les corticoïdes.

- Chez 18 sujets les doses de corticoïdes ont pu être notablement abaissées.
- Chez 5 sujets, la corticothérapie a même pu être arrêtée.

Notons que dans ces 23 cas, la baisse des corticoïdes auxquels les sujets étaient habitués, depuis parfois plusieurs années, n'a jamais entraîné de rechute et leur a permis de conserver un état satisfaisant.

- 2 sujets chez lesquels la corticothérapie, jusque là sans effet, n'a pu être réduite malgré l'adjonction du S.611.3, ont cependant été améliorés à la fois du point de vue fonctionnel et spirographique par cette association.

- Chez 4 sujets, l'association du S.611.3 n'a pas permis de diminuer les corticoïdes avec succès.

- Chez les 4 autres sujets, il a fallu associer la corticothérapie au S.611.3 administré seul dans un premier temps.

Nous comptons donc, après des périodes d'administration variant de 15 jours à 6 mois, 25 succès et 8 échecs.

Le fait d'avoir pu baisser, dans de nombreux cas, les doses de corticoïdes grâce au S.611.3 et même d'être arrivé, dans 5 cas, à un arrêt complet de la corticothérapie après 2 mois ou 6 mois de traitement, présente un intérêt certain et nous encourage à poursuivre notre but.

3 - Indication selon le type d'asthme

Le S.611.3 semble se présenter comme une médication de choix dans les asthmes allergiques et les asthmes infectieux. Son action sur la fréquence et l'intensité des crises est favorable : un tel sympathomimétique, à effet prolongé, s'associe avec efficacité à un traitement de désensibilisation ou à la vaccinothérapie anti-infectieuse.

Par contre, dans le cas d'un asthme rebelle à toutes les thérapeutiques classiques, tel que l'asthme par hypersensibilité retardée, son action est beaucoup moins spectaculaire. C'est dans cette catégorie que nous avons enregistré le plus grand nombre d'échecs. Cependant la difficulté de traiter de tels asthmes confère une certaine valeur aux succès observés.

Enfin, chez les insuffisants respiratoires, présentant des crises dyspnéiques paroxystiques, cette médication a apporté dans presque tous les cas, 16 sur 23, une amélioration fonctionnelle. On ne peut guère demander au S.611.3, administré à de tels sujets dont les lésions sont souvent irréversibles, d'entraîner dans tous les cas une amélioration spirographique. L'indication thérapeutique garde ici sa valeur.

oOo

VI - CONCLUSION

100 malades présentant diverses manifestations dyspnéiques paroxystiques ont été traités par une médication sympathomimétique à effet prolongé, administrée régulièrement toutes les douze heures. L'action du produit a été contrôlée par des examens cliniques et spirographiques après des périodes de 15 jours, 2 mois, 6 mois et même un an pour certains sujets.

La tolérance a été excellente dans 85 pour cent des cas et les troubles secondaires, mineurs, souvent transitoires. Aucun malade n'a présenté de signes, toujours redoutés, d'intoxication par les sympathomimétiques.

Le S.611.3 a été prescrit seul, avec un bon résultat dans la majorité des cas, ou en association aux corticoïdes chez des sujets cortico-dépendants. Cette association a permis de diminuer de façon notable les doses de corticoïdes chez un nombre appréciable de malades et, chez certains, d'arrêter toute corticothérapie.

Nous considérons qu'une telle médication, efficace à long terme comme dans l'immédiat, constitue une thérapeutique de sécurité permettant d'attendre l'action du traitement étiologique propre à chaque type d'asthme. Eventuellement, elle peut réaliser un traitement symptomatique de longue durée.

oOo

Vu, le Président de Thèse :

Pr. LAROCHE

Vu, le Doyen de la Faculté :

Pr. G. BROUET

Vu et Permis d'Imprimer :

Le Recteur de l'Académie de Paris

Jean ROCHE

B I B L I O G R A P H I E

1) - AEPLI R. -

Action broncho-spasmolytique de l'Isoprénaline (Aleudrine) et de l'Orciprénaline (Alupent) sous forme d'aérosols.
Helv. Med. Acta, 1965, 32, 511 - 518.

2) - ALQUIST R.P. -

A study of adrenotropic receptors.
Amer. J. Physiol., 1948, 153, 586 - 600.

3) - ALQUIST R.P. -

The adrenergic Receptors.
J. Pharmac. Sc., 1966, 55, 4, 359 - 367.

4) - ARIENS E.J. -

Pharmacology of broncho-dilatating and broncho-constricting drugs.
Bronchitis, 1964, 2, 209 - 231.

5) - BAUDOUIN J., HARICHAUX P., MOLINE J. et DEZILLE G. -

Comment interpréter les effets broncho-moteurs paradoxaux dus aux adrénergiques ?
Journal Français de médecine et chirurgie thoracique, 1966, 20, 7, 709 - 715.

6) - BIRON A. -

Moyens thérapeutiques actuels dans le traitement de l'asthme,.
Le Concours Médical, 1963, 51.

7) - BLAMOUTIER P. et CLAUDE F. -

Asthmes graves, Asthmes mortels.
Sem. Hôp. Paris, 1949, 25. 3.584 - 3.592.

8) - BLAMOUTIER P. et GUIBERT L. -

Asthmes et infections bronchiques répétées et chroniques ; considérations pathogéniques et thérapeutiques.
Revue Française d'Allergie. 1962. 2, 3.180.

9) - BOURGEOIS P. -

Etude thérapeutique de l'asthme. Maladies de l'appareil respiratoire. Tome I ; Encyclopédie Flammarion, 2 vol., Paris.

10) - BROUET G. et coll. -

Essai thérapeutique d'un nouveau produit broncho-dilatateur : l'A.C. 3.810.
Sem. Hôp. Paris. 1966. 42. 549 - 552.

11 - CHARPIN J. et Coll. -

Indications des sympathomimétiques dans le traitement de l'asthme bronchique.
Les Bronches, 1966, 16, 162 - 165.

12) - CHARPIN J. et ZAFIROPOULO A. -

Le traitement de fond de l'asthme chronique.
Rev. du Praticien, 1958. 8. 5. 547.

13) - DENOLIN H., SADOUL P. et ORIE N.G.M. -

L'exploration fonctionnelle pulmonaire.
1964, 1 vol., 1.507 p., Flammarion édit., Paris.

14) - DUBOIS DE MONTREYNAUD J.M. -

Des traitements d'urgence dans l'asthme ; la crise, l'état de mal.
Gaz. Méd. de France. 1948. 55. 625 - 626.

15) - DUBOIS DE MONTREYNAUD J.M., JACQUINET A. et VIDAL J. -

Résultats bénéfiques puis maléfiques de certaines médications sympathomimétiques d'usage courant.
Communication à la Société Française d'Allergie. Presse. Méd., 1959. 67, 1.040.

16) - DUBOIS DE MONTREYNAUD J.M., COHEN A. et MAUJEAN A. -

Les examens fonctionnels respiratoires en pratique courante dans l'asthme.
Médecine et Hygiène, 1964. 92. 50 - 51.

17) - DUBOIS DE MONTREYNAUD J.M. -

Les examens respiratoires en pratique courante dans l'asthme.
1966. 1 vol. 131 p.
Paris, L'Expansion Scientifique Française.

18) - GANDEVIA B. -

Asthma and aerosol sprays.
Med. J. Aust., 1967, 1. 136 - 137.

19) - GRAESER J.B. et ROWE A.H. -

Inhalation of spinephrine for relief of asthmatic symptoms.
J. Allergy. 1935. 6. 415 - 420.

20) - GROSS A. et SADOUL P. -

Modalités d'emploi des sympathomimétiques inhalés à partir de générateurs doseurs d'aérosol dans le traitement de l'asthme et des bronchites spasmodiques.
J. Fr. Méd. Chir. Thor., 1966, 20, 431 - 441.

21) - HAMBURGER J. et DUBOIS DE MONTREYNAUD J.M. -

Asthmes graves, Asthmes mortels. Rapports du 2e Congrès du Mont-Dore, 1950, 242 - 252.
Exp. Scientifique, Edit., Paris.

22) - HARICHAUX P. et MOLINE J. -

Inhibition des récepteurs adrénergiques bêta par le dextromoramide, chez le cobaye, in vitro.
Compte rendu des séances de la Société de Biologie, 1965. 159. 3. 729.

23) - HARICHAUX P. et MOLINE J. -

Quelques remarques sur la dualité physiologique et pharmacologique des effets bronchomoteurs des adrénergiques.
Path. et Biol., 1966. 14. 468 - 469.

24) - HAZARD R., CHEYMOL J., LEVY J. et LECHAT P. -

Manuel de Pharmacologie.
1 vol., 1963. Masson et Cie éditeurs, Paris.

25) - ISRAEL - ASSELAIN R. -

Place des corticoïdes dans le traitement du broncho-emphysème.
Rev. du Praticien, 1963. 13. 32. 3.887 - 3.892.

26) - KEIGHLEY J.F. -

Iatrogenic asthma associated with adrenergic aerosols.
Annals of Int. Med., 1966, 65, 985 - 995.

27) - KY N.T., HALPERN B.N., LAGRUE G. et LANGLOIS C. -

La transformation lymphoblastique in vitro des lymphocytes sanguine appliquée à l'étude de l'allergie microbienne.
Presse Méd., 1966. 74. 22. 1.119.

28) - KOURILSKY R. et KOURILSKY S. -

Données récentes sur les traitements broncho-dilatateurs.
Sem. Hôp. Paris. (suppl. thérap.). 1965. 41. 8. 419 - 422.

29 - MERSCH P. -

Dualité d'action des adrénergiques sur la motricité bronchique. Notion expérimentale et clinique d'un mécanisme alpha broncho-constricteur.
Thèse, Tours. 1966.

30) - PASTEUR VALLERY - RADOT L., HALPERN B.N., DUBOIS DE MONTREYNAUD J.M. et PEAN V. -

Les bronches au cours de la crise d'asthme.
Presse Méd., 1950. 58, 661 - 664.

31) - PELZ H.H. -

Metaproterenol, a new broncho-dilatator : comparison with isoproterenol.
Amer. J. Med. Sci., 1967. 253. 321 - 324.

32) - ROUFFY J. -

Les récepteurs adrénergiques. Structure. Répartition.
Intérêt thérapeutique des agents bloquants.
Progrès médical, 1968. 96.. 5 - 14.

33) - SADOUL P., LACOSTE J. et HERAN J. -

Résultats obtenus à l'aide d'un aérosoliseur doseur d'Isopropyl-Nor-Adrénaline chez des bronchiteux dyspnéiques et des asthmatiques.
Annales Méd. Nancy. 1962. 1, 591 - 604.

34) - SEQUI G. et Coll. -

Contributo alla conoscenza di un nuovo broncodilatatore.
Folia Med. (Napoli), 1966. 49, 213 - 219.

35) - SOULEIRAC A. -

Les Récepteurs adrénergiques.
Presse Médicale. 1966. 74. 41. 2.095 - 2.097.

36 - TASSONI P. -

Rilievi clinici su di un gruppo di sogetti trattati con una nuova associazione farmacologica ad azione antiasmatica : la nethaprina sciroppo.
Clin. Pediat. (Bolonga), 1966. 48. 183 - 191.

37) - TIFFENEAU R. -

La capacité pulmonaire utilisable à l'effort : Test pour l'exploration de la fonction ventilatoire pulmonaire.
Rev. Tuberc., 1948. 12. 555.

38) - TIFFENEAU R. -

Examen pulmonaire de l'asthmatique. Déductions diagnostiques, pronostiques et thérapeutiques.
1957, 1 vol., 246 p. Masson édit. Paris.

39) - TURIAF J. et MARLAND. -

Médications et traitement de l'asthme. Les Médications symptomatiques.
Cahiers du Coll. de Méd. des Hôp. Paris. 1964. 9. 115 - 119.

40) - WIDDICOMBE J.C. -

Regulation of tracheo-bronchial smooth muscle.
Physiol. Rev., 1963. 143, 1 - 37.

41) - WOLFROMM R. et NATAF P. -

Aspects cliniques et thérapeutiques de l'asthme en France.
Cahiers du Coll. de Méd. des Hôp. Paris. 1963. 3. 112.

42) - WYSS O.A.M. -

La motilité de la paroi bronchique.
Les Bronches, 1952. 2, 101 - 151.

43) - DUBOIS DE MONTREYNAUD J.M., MOREAU - HOTTIN J., KOCHMAN S., FONDEVILLE D. et CHARREIRE J. -

Essai de classification clinique de l'asthme ; conséquence thérapeutiques.
Ann. Méd. Reims (à paraître), 1968.

oOo

agemp
EDITIONS
40 R. Pascal
PARIS 13e
TÉLÉPHONE
535 : 18 - 93
535 : 18 - 62